

ANNEE 1970

THESE

N^o

952

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

André JEUFFROY

Né le 13 février 1940 à OISSEL (76)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

TRAITEMENTS D'UNE EPIDEMIE GRAVE
DE GASTRO-ENTERITE DU PREMATURE ET DU NOURRISSON
A COLIBACILLES 111 B4 DANS UN SERVICE DE PEDIATRIE
PAR UNE ASSOCIATION A BASE DE RIFAMPICINE

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

André JEUFFROY

Né le 13 février 1940 à OISSEL (76)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**TRAITEMENTS D'UNE EPIDEMIE GRAVE
DE GASTRO-ENTERITE DU PREMATURE ET DU NOURRISSON
A COLIBACILLES 111 B4 DANS UN SERVICE DE PEDIATRIE
PAR UNE ASSOCIATION A BASE DE RIFAMPICINE**

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A ma Femme

A mes Enfants

A mes Parents

A mes Beaux-Parents

A toute ma Famille

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse

A Monsieur le Docteur BAMBERGER

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie
de l'Hôpital de Corbeil-Essonnes - 91

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et qui m'a guidé tout au long de
mon travail,

Qu'il trouve ici le témoignage de ma
gratitude pour sa bienveillance à mon
égard et pour l'enseignement dont j'ai
si longtemps bénéficié dans son Service.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551621_0018

A mes Maîtres d'Externat et d'Internat

Monsieur le Professeur LEGER

Monsieur le Professeur HUGUIER

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Docteur CATINAT

Monsieur le Professeur LEREBoullet

Monsieur le Docteur BACH

Monsieur le Professeur ALAGILLE

Monsieur le Professeur LEPAGE

Monsieur le Docteur MERCIÉ

Monsieur le Docteur TUPIN

Nous remercions les Laboratoires Lepetit
pour l'aide technique qu'ils nous ont apportée.

P L A N

- INTRODUCTION
- BASES THERAPEUTIQUES
- METHODES D'ETUDES
- OBSERVATIONS
- SCHEMAS
- RESULTATS ET COMMENTAIRES
- TOLERANCE
- CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Les épidémies de gastro-entérite du prématuré et du nourrisson constituent encore à l'heure actuelle un des grands problèmes de thérapeutique quotidienne dans les Services de Prématurés et de nourrissons.

Parmi les germes responsables, les *Escherichia Coli* spécifiques déclenchent des épidémies grevées d'une mortalité élevée chez les prématurés, qui peut atteindre près de 20% dans certaines séries (E. MORENO-RUIZ et Coll.). Ces germes ont une grande rapidité de dissémination (K.G. ROGERS), une période d'incubation qui peut être très courte et surtout, en France comme dans beaucoup de pays, l'E. coli a acquis une résistance fréquente aux antibiotiques.

P. MONNET, dans son ouvrage consacré aux "Antibiotiques en Pédiatrie" faisait le point en 1966 sur la résistance des *Escherichia Coli* spécifiques aux antibiotiques :

- la sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia Coli* spécifiques varie suivant les différents pays et dans un même pays suivant les années.

- en France, et plus particulièrement dans la région lyonnaise, ces germes ont actuellement acquis une résistance fréquente aux tétracyclines. Préférence sera donc donnée à l'utilisation soit de la Néomycine, soit des antibiotiques du groupe Polymyxine-Colimycine.

- d'après l'expérience de l'auteur, et dans les conditions actuelles sévissant dans la région lyonnaise, la moitié des Echerichia Coli spécifiques sont sensibles à la néomycine, la majorité reste sensible aux antibiotiques du groupe Colimycine-Polymyxine. Si de bons résultats ont été rapportés avec l'emploi des nitrofuranes (BERNHEIM et coll.) et avec le sulfate de paromomycine (R. LAPLANE et M. ETIENNE), P. MONNET, de son côté, semble avoir été déçu par l'un et l'autre produit.

De notre côté, jusqu'à présent, nous donnons habituellement, en fonction des résultats de la coproculture, des antibiotiques du groupe polymyxine-colimycine, de l'Abiocine ou de la Kanamycine. Malheureusement, lors d'une récente épidémie à Coli 111 B4, l'antibiothérapie classique qui, habituellement, nous donnait entière satisfaction, ne nous a pas permis de passer le "cap critique" malgré l'adjonction de perfusions veineuses.

Devant des impératifs vitaux, en particulier chez les prématurés, nous nous sommes tournés vers un nouvel antibiotique bactéricide dont nous connaissions sa vocation essentiellement d'antituberculeux majeur, mais qui est également d'un recours dans les infections gravissimes hospitalières dépassant apparemment tout espoir thérapeutique : nous voulons parler de la rifampicine.

Nous savions que certains malades atteints d'infections graves à pyogènes résistants aux autres antibiotiques, et dont le pronostic était désespéré, ont pu bénéficier de l'apport de la rifampicine en milieu hospitalier.

Nous nous sommes donc permis d'utiliser la rifampicine car nous avions affaire incontestablement à des infections très graves, certains de nos petits malades étant pré-agoniques. La rifampicine étant le plus bactéricide des anti-tuberculeux, nous avions là, à priori, un élément qui nous permettait d'en induire une très grande rapidité d'action, qui s'est d'ailleurs confirmée en clinique. Enfin, les travaux expérimentaux de WEHRLI et coll. sur le mécanisme d'action de la rifampicine qui inhibe la RNA-polymérase de E. Coli, constituaient un argument de plus en faveur de son utilisation.

Bases thérapeutiques de notre lutte
contre une épidémie grave à Escherichia Coli

I - CHIMIE DE LA RIFAMPICINE

La rifampicine est un antibiotique semi-synthétique obtenu à partir de la rifampicine S.V. (MAGGI - 1963).

La présence d'une chaîne pépérazinique sur le carbone 3 du noyau naphtoquinonique la différencie de la rifamycine S.V.

II - RAPPEL BACTERIOLOGIQUE

Spectre d'action

La rifampicine est un antibiotique bactéricide extrêmement actif sur Mycobacterium tuberculosis ainsi que sur les mycobactéries atypiques ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

SOUCHES	C.M.I. en mcg/ml (milieu de Loewenstein)
H 37 Rv	10
Mycobacterium tuberculosis (souches sauvages)	5
Mycobacterium bovis	1
B.C.G.	0,2 - 0,5
Mycobacterium Kansasii	5
Mycobacterium avium	5
Mycobacterium aquae	5
Mycobacterium Xeno	5

C'est cette activité remarquable sur le Bacille de Koch qui a fait réserver la rifampicine à la lutte anti-tuberculeuse en France.

Nous avons lu que le spectre de la Rifampicine intéressait également certains germes gram positif et gram négatif dont l'E. coli.

Dans le tableau ci-dessous, on constate que l'activité de la rifampicine sur les germes gram négatif est comparable à celle de la céphaloridine et de la céphalotine. La gentamycine semble être plus active sur ces germes.

Activité comparée "in vitro" de la Rifampicine et de 4 antibiotiques différents entre des souches de collection (d'après S. FURESZ).

MICROORGANISMES	Concentration minima inhibitrice (mcg/ml)					
	Rifampicine	Céphaloridine	Céphalotine	Lincomycine	Gentamycine	
<u>GRAM POSITIF</u>						
Staph. auréus	0,002	0,005	0,02	0,5	0,1	
Strep. pyogènes	0,02	0,005	0,05	0,05	10	
Dipl. pneum.	0,01	0,02	0,1	0,5	2	
Strep. faecalis	0,01	5	50	20	2	
<u>GRAM NEGATIF</u>						
Proteus X 19 H	5	20	5	> 100	2	
E. coli	10	5	5	> 100	0,5	
Salm. typhimur	5	2	2	> 100	1	
Shig. sonnei	10	2	10	> 100	2	
Kleb. pneum.	10	5	2	> 100	0,5	
Pseud. aeruginosa	10	> 100	> 100	> 100	0,5	

Un fait est intéressant à noter en ce qui concerne l'activité in vitro de la rifampicine sur E. coli.

"L'étude de la cinétique de l'activité bactéricide de la rifampicine à des concentrations de 0,5 - 5 - 40 - 80 g/ml sur E. coli K 12 en milieu synthétique a prouvé que la mortalité est très rapide sans période de latence et dépend de la dose employée. De ces résultats, on déduit que la pénétration de la rifampicine et ses interactions avec les sites sensibles de la cellule bactérienne sont immédiats". (FURESZ)

Activité in vivo sur les germes gram négatif

Dans les infections expérimentales à klebsiella et pseudomonas, la rifampicine se montre supérieure à la tétracycline, la céphaloridine et l'ampicilline. Contre l'E. coli, la rifampicine est plus active que la tétracycline.

Activité comparée (E.D. 50 : limite de confiance 95%) de la rifampicine, tétracycline, céphaloridine et ampicilline administrées par voie orale dans l'infection expérimentale de la souris avec micro-organismes gram négatif

ANTIBIOTIQUES	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella typhi	Escherichia Coli
RIFAMPICINE	16,2	74,6	174	107
TETRACYCLINE	> 320	> 200	> 320	130
CEPHALORIDINE	> 160	> 200	42,9	28,3
AMPICILLINE	> 160	> 200	24,6	28,3

III - RIFAMPICINE : étude de l'action bactéricide sur Escherichia Coli; étude des associations d'antibiotiques.

Par la technique des transferts sur cellophane, J.G.BAUDENS et Y.A. CHABBERT ont comparé l'activité bactéricide de la rifampicine et d'autres antibiotiques sur E. coli 09 - 01.

On constate que la rifampicine a un pouvoir bactéricide analogue à l'ampicilline pour E. coli. Cette activité s'avère inférieure à celle de la Kanamycine mais nettement supérieure à celle des tétracyclines et du Chloramphénicol.

Le pouvoir rapidement bactéricide de la rifampicine a pour corollaire la sélection de mutants résistants. Pour rares qu'ils soient, ces mutants résistants posent un problème au thérapeute.

Selon J.G. BAUDENS et Y.A. CHABBERT :

"pour éviter une éventuelle sélection de bactéries résistantes, il sera toujours préférable d'associer un deuxième antibiotique. On choisira de préférence un produit connu comme agissant de façon synergique avec la rifampicine, ou tout au moins ne lui étant pas antagoniste".

"pour les bacilles gram négatifs, on trouve un effet synergique très marqué avec les polymyxines".

Ces données théoriques sur les associations d'antibiotiques synergiques avec la rifampicine ont été confirmées par les travaux de Ph. BOUANCHAUD et J.F. ACAR en clinique. Trois types d'associations ont été utilisées qui offraient une synergie bactéricide :

- Rifampicine - Colistine
- Rifampicine - Aminoside (Kanamycine ou gentamycine)
- Rifampicine - Tétracycline.

IV - MECANISME D'ACTION DE LA RIFAMPICINE

Notre attention n'a pas manqué d'être attirée par le mécanisme d'action de la rifampicine sur *Escherichia coli*.

En 1967, HARTMANN et Coll. d'une part, puis UMEZAWA et coll. d'autre part, étudiant le mécanisme d'action de la rifampicine, ont mis en évidence une action inhibitrice de cet antibiotique sur l'enzyme qui catalyse la synthèse de l'Acide Ribonucléique bactérien. Cet enzyme est la RNA-polymérase.

A ces auteurs se sont joints WEHRLI et coll. qui ont vérifié, expérimentalement, que l'action d'inhibition de l'enzyme s'exerce bien sur la RNA-polymérase de *E. Coli*, bactérienne, mais non sur la RNA-polymérase des cellules de mammifère.

"Personne ne peut sous-estimer l'importance scientifique de la rifampicine, seul antibiotique jusqu'à présent dont on connaît la capacité d'interférer avec la RNA-polymérase, c'est-à-dire avec l'enzyme qui lit le message codifié dans le chromosome et le transcrit de façon à ce que l'information puisse parvenir à l'endroit où a lieu la synthèse protéique, le ribosome. Il ne serait pas impropre de définir la rifampicine comme un inhibiteur spécifique de la transmission de l'information biologique. Toutefois, cette inhibition n'intéresse seulement que les bactéries, la rifampicine étant inactive sur la polymérase des cellules animales" (L. ZELLER CELSO).

V - METABOLISME DE LA RIFAMPICINE

Administrée per os, la rifampicine est totalement absorbée par la muqueuse digestive : une dose unique de 10 mg par kilo permet d'atteindre sans difficulté 8 mcg par ml à la deuxième heure. Les taux sont encore mesurables à la douzième heure.

L'administration de la rifampicine à jeun permet d'obtenir des taux sanguins élevés dans des délais plus rapides.

La rifampicine subit un cycle entéro-hépatique : une fraction importante de l'antibiotique éliminée dans la bile est réabsorbée, ce qui prolonge le séjour de l'antibiotique dans le sang.

En outre, la rifampicine est transformée au niveau du foie en désacétyl-rifampicine; fait important, le processus de désacétylation ne diminue pas sensiblement l'activité de la rifampicine.

" La désacétyl-rifampicine est légèrement moins active sur les germes gram positif et maintient pratiquement invariée son activité sur les Gram négatif..., son activité est toujours élevée contre le bacille de la tuberculose. Nous pouvons donc conclure que la rifampicine subit un processus de métabolisation dans l'organisme humain, qui est probablement un processus de détoxication, sans aucune perte d'activité microbiologique de l'antibiotique" (S. FURESZ).

METHODES D'ETUDES

A l'occasion d'une épidémie à coli 111 B4 apparue dans le Service de Pédiatrie et qui a affecté une trentaine de nourrissons et de prématurés, nous avons été amenés à recourir à des thérapeutiques majeures devant l'échec des mesures classiques.

Connaissant les travaux de DH. BOUANCHAUD et J.F. ACAR sur les associations bactéricides les plus synergiques et susceptibles d'éliminer un risque de résistance, nous avons associé pour traiter ces diarrhées à coli 111 B4, rifampicine et polymyxine ou colimycine dans la totalité des cas.

Cette étude ne comporte que 13 observations. En effet, devant les résultats très satisfaisants et rapides que nous avons obtenus lors de nos précédents traitements associant colimycine rifampicine, nous nous sommes alors attachés à pratiquer des contrôles bactériologiques plus stricts qui ne furent pas faits lors de nos premiers essais thérapeutiques. C'est pourquoi nous ne rapportons que 13 observations convenablement étudiées.

OBSERVATION N° 1

QUA ... Stéphane

Age : 1 jour (prématuré)

Poids : 2,200 kg

Hospitalisé initialement pour ictère physiologique du prématuré intense (bilirubine à 167 mg le 1er jour).

- diarrhée à COLI 111 B4 le 6ème jour de l'hospitalisation
- sous COLIMYCINE 500 000 U - POLYMYXINE 25mg, persistance de la diarrhée (6 selles par jour et des vomissements pendant 16 jours avec deux épisodes de perfusion + régime synthétique (carotte, fructose)
chute de poids à 1800 g.

Le 17ème jour de diarrhée, nouvelle poussée, aggravation telle que déshydratation, nouvelle chute de poids (1600g)

- 3ème perfusion avec sang et albumine (2 jours de perfusion
Mais persistance de la diarrhée)
- le 19ème jour, mise à RIFAMPICINE - 10mg/kg (on maintient Colimycine et Polymyxine aux mêmes doses)
- sédation de la diarrhée au bout de 24 H
Amélioration de l'état général
l'enfant est remis à une alimentation par voie buccale
- le 4ème jour de traitement, Lait (ELEDON)
reprise de poids
- après 7 jours, arrêt de la RIFAMPICINE
malgré l'amélioration clinique, persistance de quelques colonies de colibacilles 111 B4 dans les selles.
- le lendemain : vomissements
diarrhée
 - . même régime alimentaire (10% ELEDON)
 - . remise à la RIFAMPICINE
 - . arrêt de la diarrhée le lendemain (on ajoute alors lait (ALETE))

- arrêt de la RIFAMPICINE après 8 jours
coproculture encore positive
- on cesse le traitement malgré la positivité des coprocultures
devant le bon état digestif.
pas de rechute de la diarrhée
coproculture 8 jours plus tard : négative

EN CONCLUSION

Effet excellent de la RIFAMPICINE associée à la COLIMYCINE.
A deux reprises, sédation de la diarrhée en 24 H et remise pré-
coce au régime lacté bien supporté.

TOLERANCE DE LA RIFAMPICINE

- Tolérance clinique parfaite malgré les antécédents d'ictère
physiologique
- Transaminases : légère ascension après 6 jours de traitement

S. G. O. T. = 67 U

S. G. P. T. = 17 U

lors de la deuxième cure de RIFAMPICINE :
à la fin de la cure

S. G. O. T. = 39 U

S. G. P. T. = 17 U

Donc,

Tolérance biologique bonne

OBSERVATION N° 2

BAL ... Régis

Age : 1 jour

Poids : 2,150 kg

Hospitalisé pour ictère physiologique (bilirubine à 120 mg le 5ème jour)

- diarrhée au 12ème jour de l'hospitalisation
- perte de poids, perfusion le 14ème jour + COLIMYCINE 500 000 U recevait GENTAMYCINE + AMPICILLINE I.M. (depuis le 1er jour)
- coproculture : Colibacille 111 B4
- après 10 jours de traitement antibiotique avec perfusion puis régime synthétique, persistance de la diarrhée, perte de poids (1680 g)
- mis le 10ème jour à la RIFAMPICINE 10mg/kg + perfusion (arrêt de AMPICILLINE et GENTAMYCINE). On conserve la COLIMYCINE associée à la RIFAMPICINE.
- au bout de 24 H, amélioration de l'état général, de liquides, les selles deviennent molles.
- en 3 jours, alimentation totale par ELEDON
reprise de poids
- après 8 jours de traitement, arrêt de l'association RIFAMPICINE-COLIMYCINE (1,680 --> 2,300 kg)
- la coproculture devient négative au bout de 8 jours après arrêt du traitement

EN CONCLUSION

Effet excellent de l'association RIFAMPICINE-COLIMYCINE
La diarrhée a cédé rapidement
Réalimentation lactée précoce et bien supportée

TOLERANCE

Malgré les antécédents d'ictère physiologique, la tolérance a été excellente.

OBSERVATION N° 3 - en période épidémique

WIS... Brigitte

Age : 3 mois

Hospitalisée pour pneumopathie

- déclenche une diarrhée à colibacilles 111 B4 dans le Service
 - à l'entrée : 7,700 kg
 - chute à : 6,800 kg
 - perfusion
 - mise d'emblée à la RIFAMPICINE 10 mg/kg
 - COLIMYCINE 500 000 U
 - POLYMYXINE 25 mg
- } par 24 Heures

RESULTATS

Peu d'amélioration de la diarrhée (mais l'enfant avait une otite qui évoluait : paracentèse le 3ème jour)

Par la suite, le 5ème jour : selles normales

reprise de poids discrète, mais rechute d'otite sous RIFAMPICINE

Le 10 ème jour, les selles sont normales : arrêt de la RIFAMPICINE
bien que la coproculture fut positive

6 jours plus tard : selles toujours normales
rechute d'otite
coproculture négative

CONCLUSION

Au total, la diarrhée n'a pas été grave sous traitement
par contre, aucune action, semble-t-il, sur l'otite

TOLERANCE

très bonne

Tolérance biologique : pendant le traitement, S. G. O. T. = 63 U

OBSERVATION N° 4 - en période épidémique

GOU ... Virginie

Age : 1er jour

Poids : 2,100 kg

Hospitalisée pour fente palatine.

- en raison de la période épidémique, mise à COLIMYCINE 500 000 U
+ COLIPHILUS
- ictère physiologique intense
ascension de la bilirubine à 160 mg le 4ème jour
- malgré la COLIMYCINE : diarrhée aigüe le 11ème jour avec perte
de poids : perfusion
- mise à la RIFAMPICINE, avant le résultat de la coproculture et
on poursuit la COLIMYCINE - 2 jours de perfusion
la coproculture revient positive au Coli 111 B4
- au bout de 48 H
 - . selles presque normales
 - . poids stationnaire : difficulté d'alimentation (fente
palatine)
- le 4ème jour : mise au lait ALETE
- épisode d'une journée de selles molles
- après 9 jours de RIFAMPICINE, devant le bon état général, selles
normales et prise de poids : arrêt de la RIFAMPICINE
poursuite de la COLIMYCINE
- coproculture négative après 16 jours à dater du premier jour
de l'association Rifampicine-Colimycine.

CONCLUSION

La RIFAMPICINE a été donnée dès le 1er jour de la diarrhée,
celle-ci n'a jamais été sévère
la coproculture s'est négativée au bout de 15 jours.

OBSERVATION N° 5

CHI...Christine

Age : 7 mois

Poids : 6,600 kg

Hospitalisée pour Toxicose sévère par diarrhée

- d'emblée : dénudation veineuse
- enfant 3 fois "moribonde" : 3 poussées de diarrhée nécessitant perfusion et dénudation
- les coprocultures étaient demeurées négatives
- l'enfant avait reçu par voie buccale : COLIMYCINE +
Régime synthétique +
par voie I.M. : AMPICILLINE
- au bout de 22 jours de diarrhée : 4ème poussée, identification du germe : COLI 111 B4
(même poids qu'au départ de la toxicose et très mauvais état général)
6 selles liquides par jour
- mise à la RIFAMPICINE : 5mg/kg en association à
COLIMYCINE-POLYMYXINE per os et
COLIMYCINE I.V.
- au bout de 24 H : plus de diarrhée
- après 48 H : une selle molle
- l'enfant est remise au régime synthétique par voie buccale après 3 jours de perfusion et on augmente progressivement les doses per os
- au 9ème jour du traitement, petite éruption rubéoliforme
- les selles restent normales
- l'enfant fait une otite sous RIFAMPICINE
- au bout de 22 jours, arrêt de la RIFAMPICINE.

CONCLUSION

Diarrhée sévère avec 3 épisodes de toxicose à coproculture négative puis à colibacille 111 B4 rebelle aux perfusions + régime antidiarrhéique et antibiotique (Ganidan-Colimycine).

2 jours après traitement par la rifampicine + Colimycine, arrêt de la diarrhée.

La coproculture se négative après 10 jours de traitement.

Mais, l'enfant fait sous ce traitement 2 épisodes d'otite + pneumopathie qui expliquent l'absence de reprise de poids mais sans aucune diarrhée.

OBSERVATION N° 6

DUC... Jean-Paul

Age : 3 mois 1/2

Poids : 4,830 kg

Hospitalisé pour état de mal convulsif avec broncho-alvéolite, hypocalcémie sévère et vraisemblablement, hématome sous-capsulaire du foie (anémie importante, S.G.O.T. = 8 000 U
S.G.P.T. = 900 U)

- au bout de 15 jours, apparition d'une diarrhée à colibacilles III B4 + pyodermite.
- pendant 5 jours, persistance de la diarrhée, malgré un traitement important : COLIMYCINE-POLYMYXINE per os +
KANAMYCINE I.M. et régime
- au bout de 5 jours, mise à RIFAMPICINE 8mg/kg pendant 14 jours
+ PRISTINAMYCINE
- en 3 jours, selles normales
- coprocultures négatives en 14 jours

TOLERANCE

20 jours après l'accident initial qui avait motivé l'hospitalisation (hématome sous-capsulaire)

<u>AVANT RIFAMPICINE</u>	S. G. O. T. = 52 U
	S. G. P. T. = 22 U
<u>APRES RIFAMPICINE</u>	S. G. O. T. = 63 U
	S. G. P. T. = 40 U

OBSERVATION N° 7

LAR... Marie-Thérèse

Age : 2 mois

Première hospitalisation du 31 janvier au 6 février pour pneumopathie aigüe. Poids de sortie : 4,650 kg.

Revient 10 jours après pour diarrhée aigüe et otite. Poids : 4,500 kg.

- perfusion pendant 3 jours
- paracentèse
- le 3ème jour, mise à RIFAMPICINE, 10mg/kg + COLIMYCINE I.M.
- coproculture positive : coli 126 B6
- arrêt de la diarrhée après deux jours de traitement, puis reprise très rapide du poids avec réintroduction précoce du régime normal
- après 10 jours de traitement, arrêt de la RIFAMPICINE. On continue la COLIMYCINE
- la coproculture qui était positive la veille de l'arrêt de la RIFAMPICINE est négative 8 jours après
- sortie le 5 mars 1970
- poids de sortie : 4,950 kg.

CONCLUSION

Au total, diarrhée à coli traitée dès le 2ème jour par association RIFAMPICINE-COLIMYCINE. Amélioration des selles en 3 jours. Reprise de poids rapide. Coproculture négativée sous COLIMYCINE seule, 6 jours après l'arrêt de la RIFAMPICINE.

TOLERANCE

Le 8ème jour de traitement : G.O. = 23 U

G.P. = 26 U

A noter l'apparition d'un muguet buccal le 8ème jour du traitement RIFAMPICINE-COLIMYCINE.

OBSERVATION N° 8

MON ... Carole

Age : 1 an

Poids : 6,900 kg (ancienne prématurée jumelle - P.N. = 1,500 kg)

Hospitalisée le 10 février 1970 pour fracture du crâne.

- apparition après 10 jours d'hospitalisation en milieu épidémique d'une diarrhée sans perte de poids.
première coproculture : Coli 111 B4
- mise dès le premier jour de la diarrhée à RIFAMPICINE 10 mg/kg + COLIMYCINE 1 Million d'unités.
- après 2 jours, selles normales
- pendant 14 jours de traitement, les selles restent normales prise de poids modérée. Les coprocultures restent positives
- 3 jours après l'arrêt de la RIFAMPICINE, les selles restent normales.
- l'enfant sort - Poids : 7,200 kg

CONCLUSION

Cette diarrhée à colibacilles traitée dès le 1er jour en raison du contexte épidémique n'a jamais été sévère, mais il n'y a pas eu de négativation de la coproculture après 14 jours de traitement.

TOLERANCE

Le 5ème jour	: G.O.	= 13 U	G.P. = 15 U
13ème jour	: G.O.	= 52 U	G.P. = 19 U

OBSERVATION N° 9

DEV... Franck

Age : 6 mois

- entre le 20 janvier 1970 pour diarrhée à coproculture négative
Poids : 7,400 kg
sort le 25 janvier. Poids : 7,500 - coproculture négative
- revient le 4 février pour diarrhée aigüe - Coproculture :
Coli 111 B4. A été contaminé lors de la première hospitalisation
Poids : 7,300 kg
- perfusion pendant 2 jours
- mis au traitement : RIFAMPICINE, 10 mg/kg + COLIMYCINE 750 000 U
- amélioration des selles après 4 jours de traitement. Reprise de poids très rapide.
- coproculture, aux 5ème et 8ème jours du traitement : négatives
- arrêt du traitement
- sort le 12 février - Poids : 7,600 kg

CONCLUSION

L'association COLIMYCINE-RIFAMPICINE n'a amélioré le transit qu'après 4 jours de traitement, mais négativation des coprocultures dès le 5ème jour.

TOLERANCE

Transaminases	: le 3ème jour	le 8ème jour
	G.O. = 55 U	G.O. = 49 U
	G.P. = 27 U	G.P. = 26 U

OBSERVATION N° 10

FRO ... David

Age : 4 mois 1/2

Poids : 6,250 kg

Hospitalisé le 27 janvier pour pneumopathie aigüe

- le 5ème jour : perte de poids pendant 5 jours, avec apparition de diarrhée.

Coproculture : Coli 111 B4

- mis sous COLIMYCINE 1 Million d'unités
malgré le traitement et le régime, la perte de poids persiste,
au total : 600 g en 5 jours.

- mis en perfusion pendant 3 jours
après arrêt de la perfusion, à nouveau perte de poids et diarrhée.

- mis alors à RIFAMPICINE, 10 mg/kg + COLIMYCINE 1 Million d'Unités.

- au 3ème jour de ce traitement, selles normales et reprise modérée du poids.

- au 7ème jour de ce traitement, coproculture toujours positive

- le 14ème jour, très bon état général
reprise du poids d'entrée.

- 2 jours après l'arrêt du traitement, coproculture négative

- sort le 23 février 1970 - Poids de sortie : 6,800 kg

CONCLUSION

Il semble que la COLIMYCINE seule soit restée inefficace et que l'association RIFAMPICINE-COLIMYCINE ait permis d'arrêter la diarrhée après 3 jours de traitement et la remise rapide à un régime normal

TOLERANCE

Transaminases	:	2ème jour	et 7ème jour de traitement
G.O.	=	39 U	
G.P.	=	20 U	

OBSERVATION N° 11

GEO... Fabrice

Age : 21 jours

Poids : 3,900 kg

Hospitalisé à l'âge de 21 jours pour conjonctivite purulente et otite bilatérale.

- pas de troubles digestifs, mais après 9 jours d'hospitalisation apparition d'une diarrhée en milieu épidémique.

Coproculture : colibacille 111 B4

- mis au régime antidiarrhéique + COLIMYCINE 750 000 U + POLYMYXINE, 25 mg

- le 3ème jour, perte de poids de 250 g - selles liquides

On ajoute RIFAMPICINE

- après 48 H, les selles sont normales et surtout, reprise de poids rapide.

- le 4ème jour, l'enfant est remis à un régime normal.

- les 6ème et 10ème jours du traitement, les coprocultures sont encore positives, mais l'état général est excellent, les selles normales et la courbe de poids ascendante.

- au total, on a traité 14 jours.

Coproculture négative en fin de traitement

Poids de sortie après un mois d'hospitalisation : 4,350 kg

CONCLUSION

Diarrhée à colibacille acquise dans le Service

L'association COLI-POLYMYXINE-RIFAMPICINE a évité, peut-être, l'aggravation de la diarrhée.

Après deux jours de ce traitement : selles redevenues normales
courbe de poids ascendante.

TOLERANCE

	5ème jour	7ème jour	13ème jour
Transaminases			
	G.O. = 36	G.O. = 33	G.O. = 12
	G.P. = 17	G.P. = 17	G.P. = 11

OBSERVATION N° 12

LOP...Antonio

Age : 1 an

Poids : 7,500 kg

Hospitalisé pour otite bilatérale paracentésée.

- le 6ème jour, en milieu épidémique, apparition d'une diarrhée aiguë : coproculture positive au coli 111 B4
- mis à COLIMYCINE et GELOTANIN + régime
- malgré cela, le 3ème jour, aggravation de la diarrhée entraînant une déshydratation : Poids = 6,950 kg (perte de 8%). Mis en perfusion à doses dégressives pendant 3 jours.
- le 6ème jour de cette diarrhée, on associe la RIFAMPICINE (10mg/kg) à la COLIMYCINE 1 Million d'unités.
- les selles se normalisent en 36 H - reprise de poids alors que la coproculture est toujours positive au 8ème jour.
l'état digestif continue à s'améliorer. Prise de poids
- le 11ème et le 14ème jour du traitement, coproculture négative
- arrêt du traitement le 16ème jour après le début de la diarrhée.
Poids de sortie : 7,500 kg.

CONCLUSION

Il semble que la mise au traitement par la COLIMYCINE n'ait pas évité la perfusion et que l'association RIFAMPICINE-COLIMYCINE, le 6ème jour de cette diarrhée, ait été très efficace.

A noter, le lendemain de l'arrêt de la RIFAMPICINE, la découverte d'une otite bilatérale.

TOLERANCE

	3ème jour	6ème jour	9ème jour
Transaminases	G.O. = 26	G.O. = 22	G.O. = 15
	G.P. = 4	G.P. = 12	G.P. = 6

OBSERVATION N° 13

DOS Manuel

Age : 1 mois

Poids : 4,400 kg

- première hospitalisation pour broncho-alvéolite pendant 15 jours
poids de sortie : 4,700 kg.
- deuxième hospitalisation, deux jours après la sortie pour diarrhée aiguë : Poids 4,400 kg (- 300g)
- en raison du contexte épidémique, diarrhée à coli 111 B4, l'enfant est mis d'emblée au traitement :
COLIMYCINE : 750 000 U +
RIFAMPICINE 10mg/kg +
Régime
- après 24 heures de ce traitement, selles normales. La coproculture montre un coli 111 B4
- après 5 jours de ce traitement, la diarrhée a totalement disparu.
Reprise de poids : 4,700 kg.
On continue alors COLIMYCINE seule.
- au 11ème jour après début de la diarrhée, coproculture négative

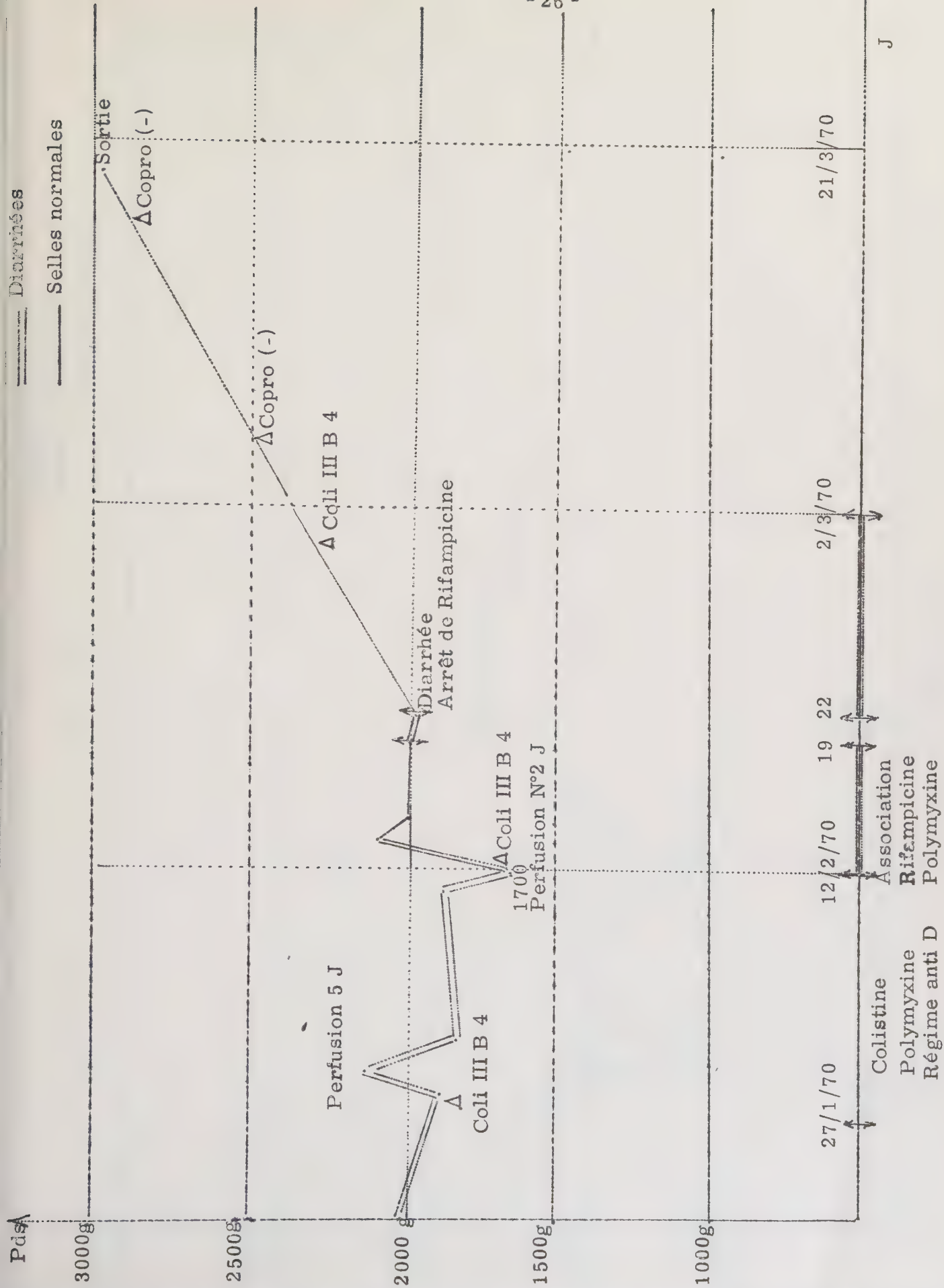
CONCLUSION

Diarrhée aiguë en période épidémique traitée d'emblée par l'association COLIMYCINE-RIFAMPICINE. Pas de déshydratation. Reprise rapide de poids, selles normalisées en 24 H.

TOLERANCE

2 jours après arrêt du traitement : S. G. O. T. = 17 U

S. G. P. T. = 17 U

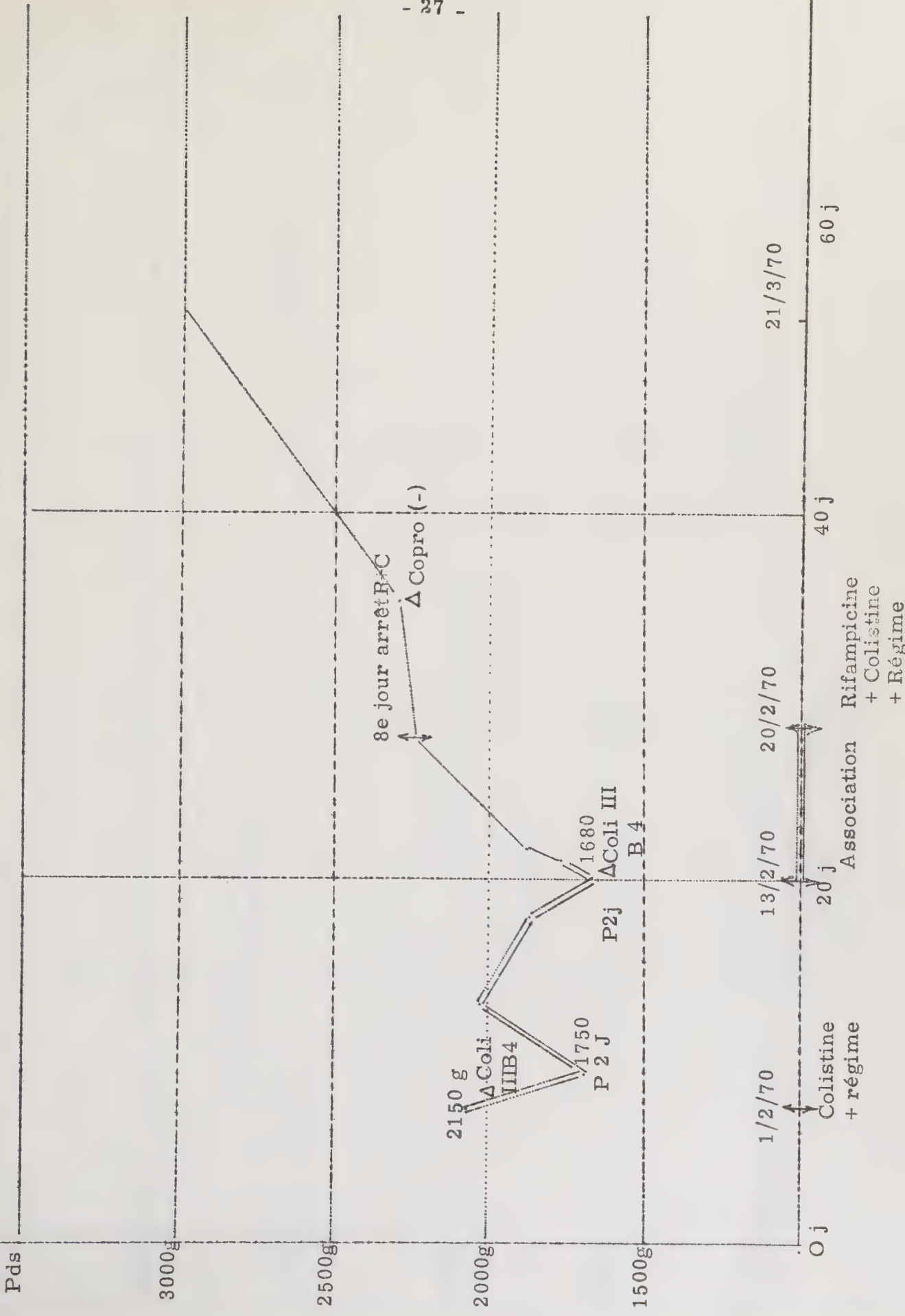




Obs N° 2

Diarrhées

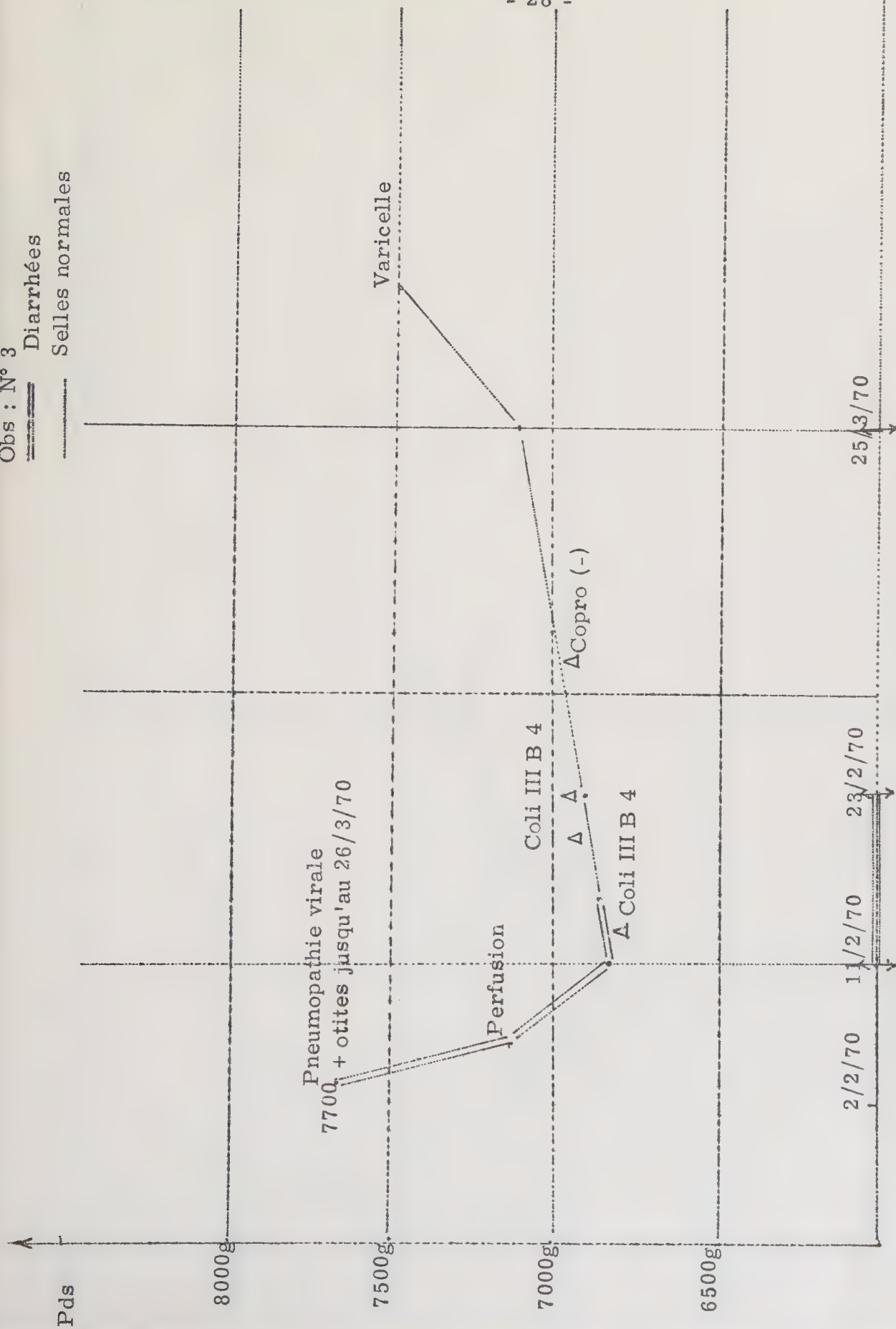
Selles normales



Obs : N° 3

Diarrhées

Selles normales



J

25/3/70

23/2/70

11/2/70

2/2/70

Ass Rifampicine)
Colistine)
Polymyxine)

Colistine
Polymyxine

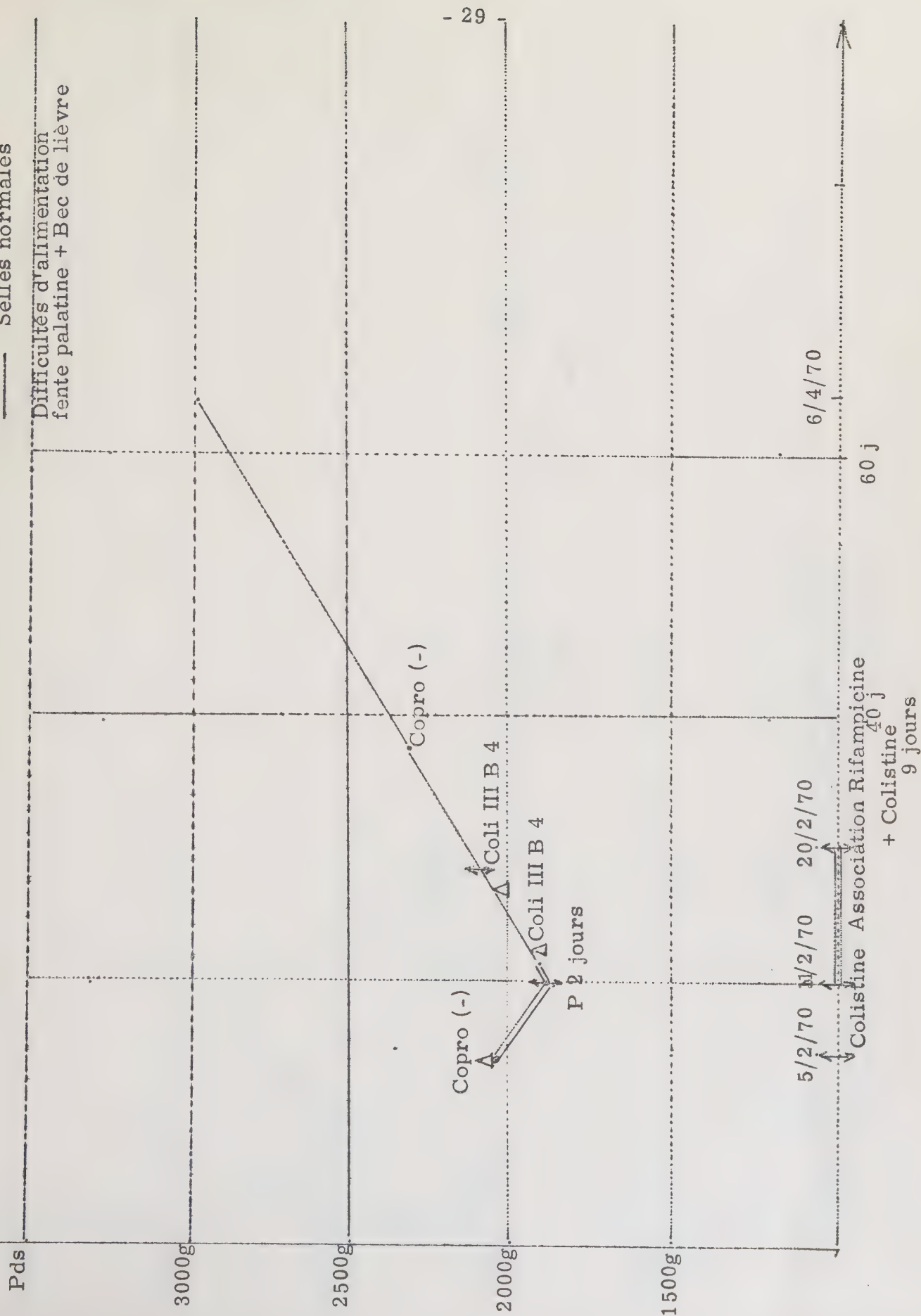


Obs N°4

Diarrhées

Selles normales

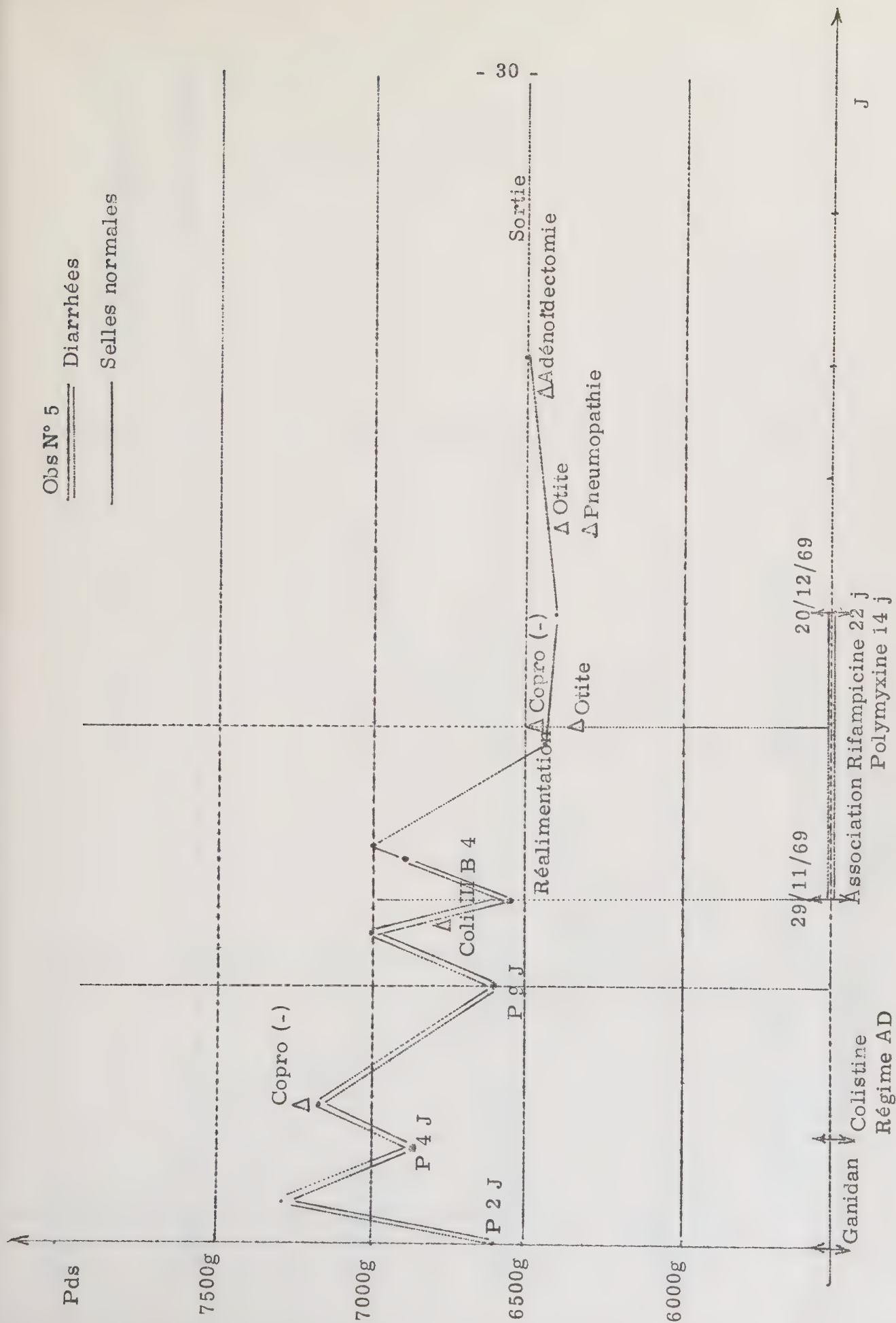
Difficultés d'alimentation
fente palatine + Bec de lièvre

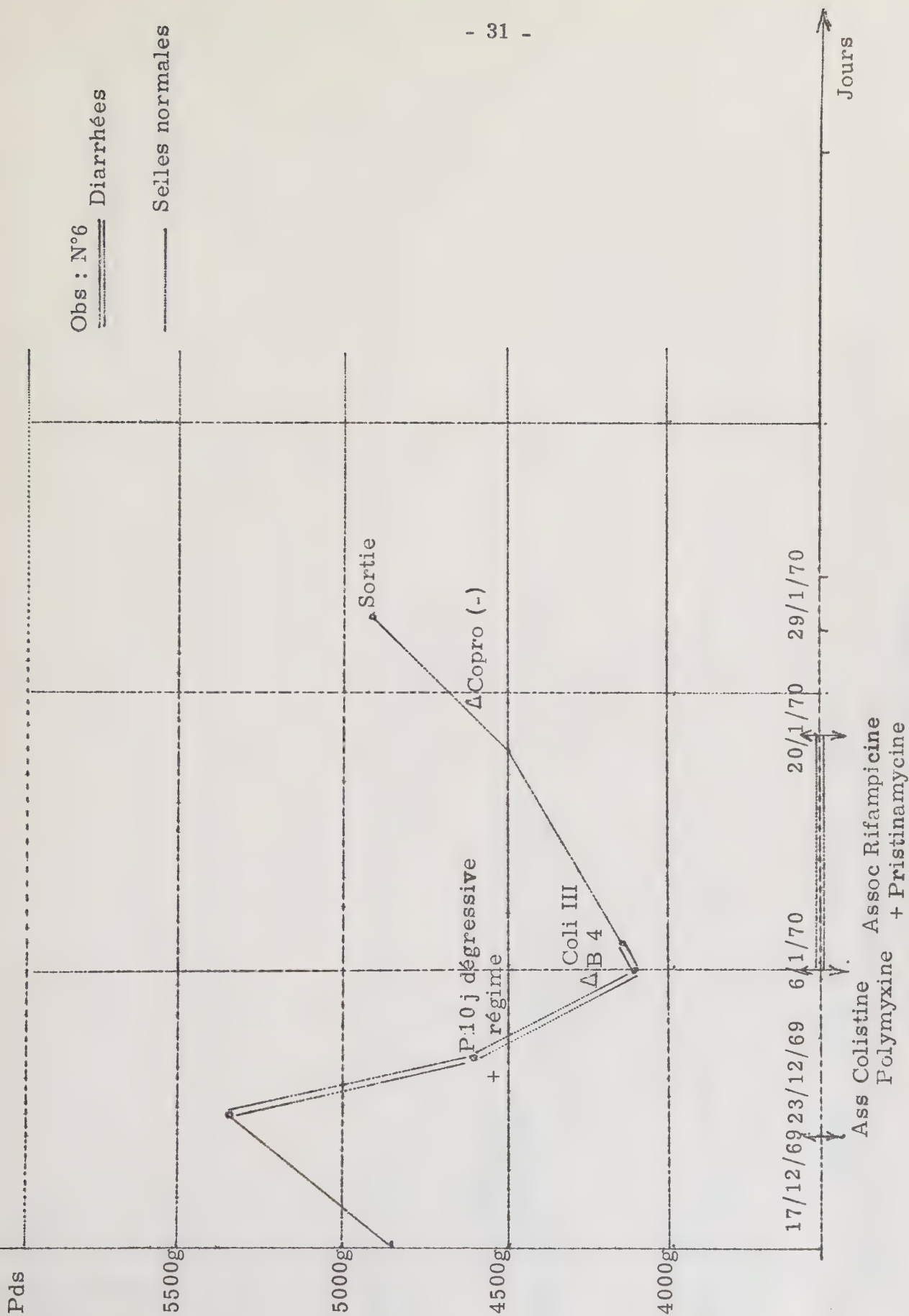


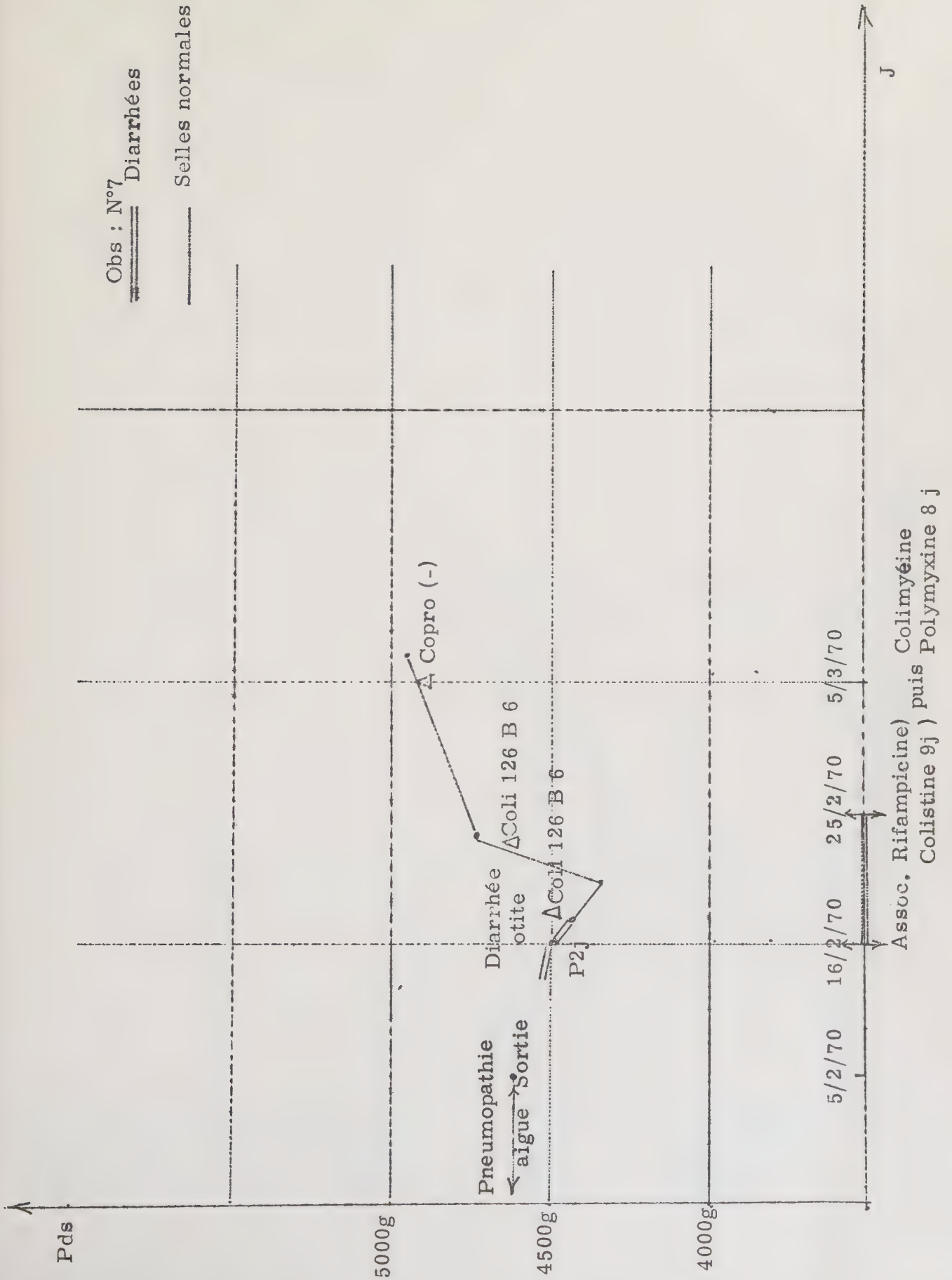
Obs N° 5

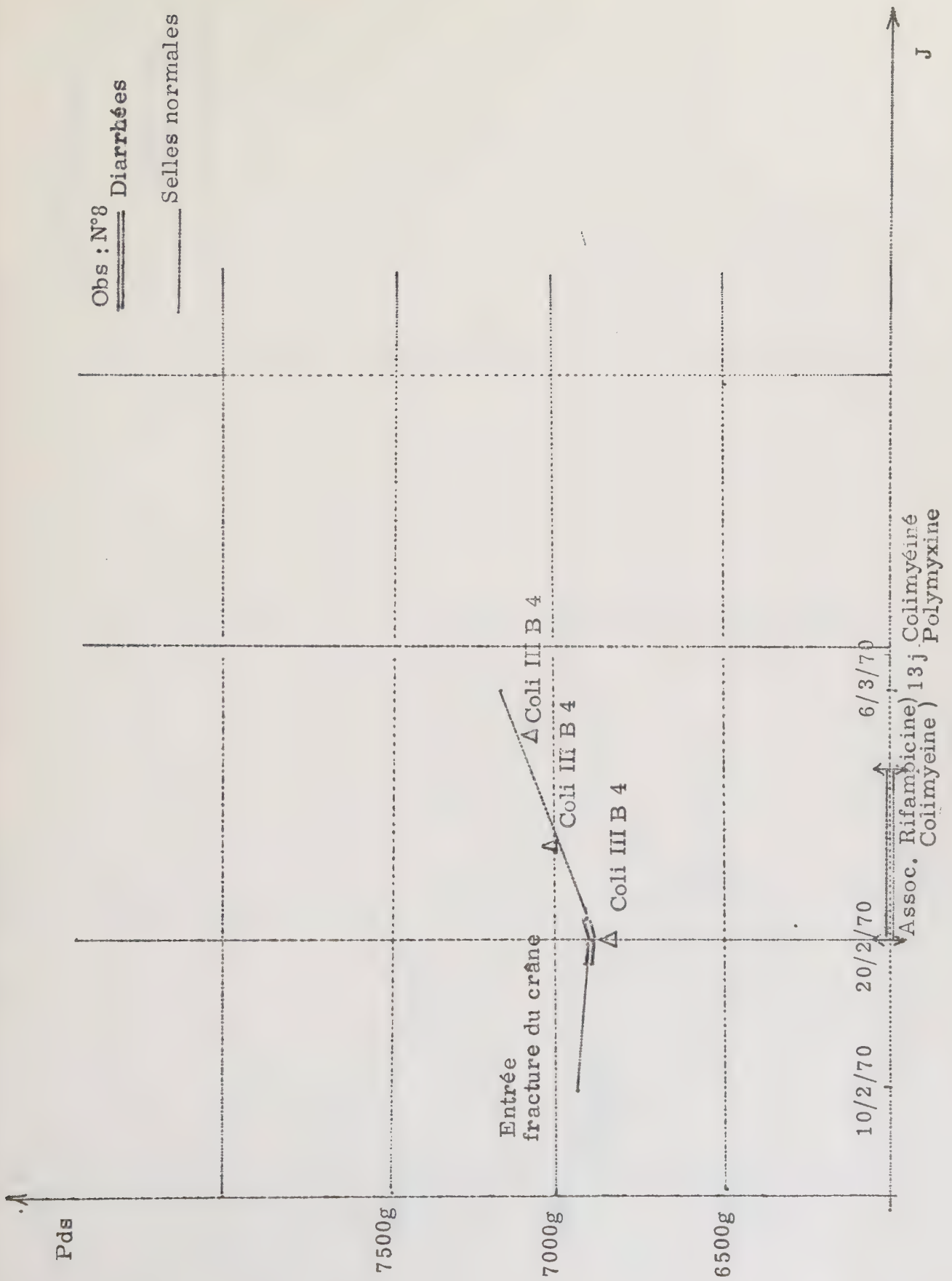
Diarrhées

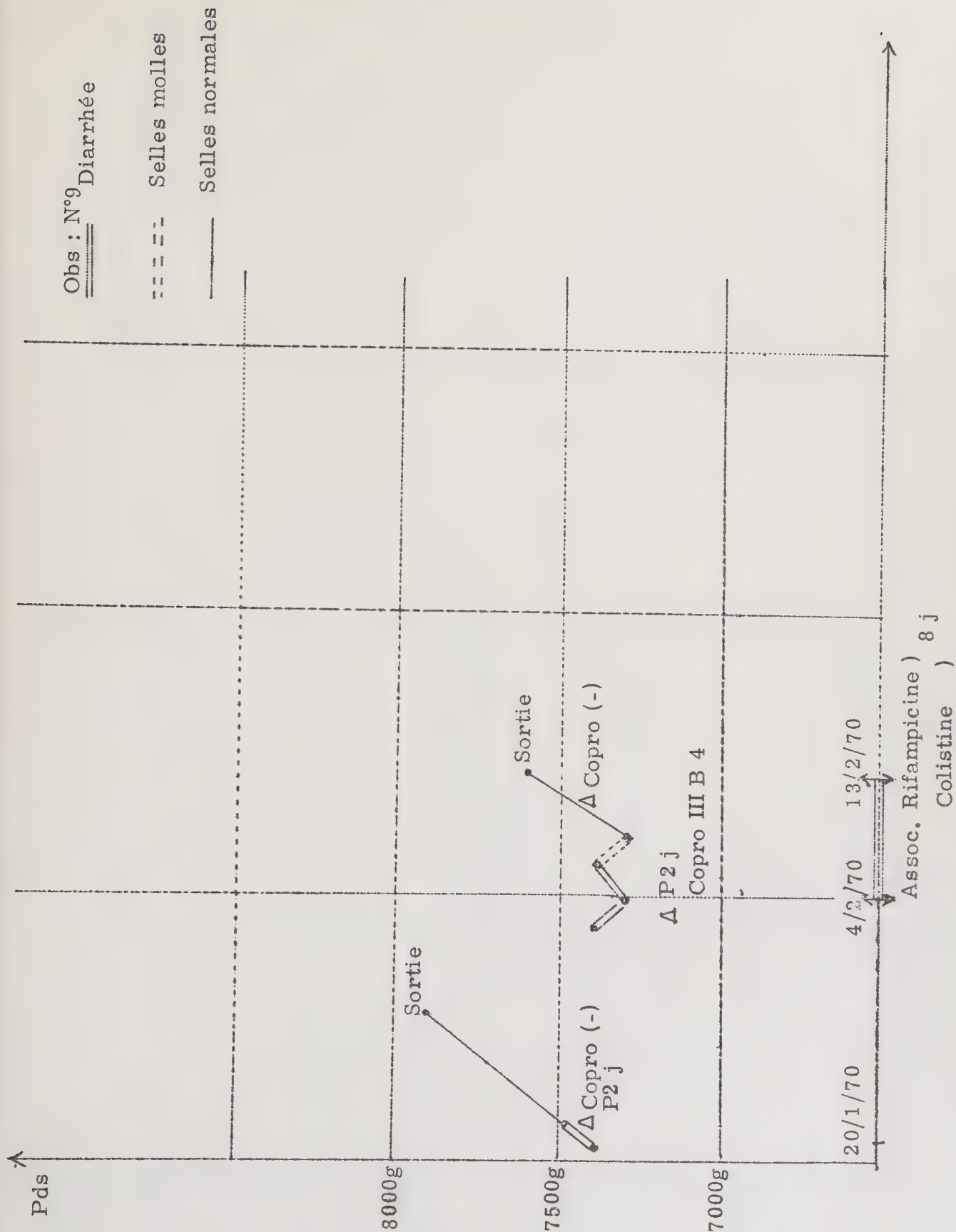
Selles normales

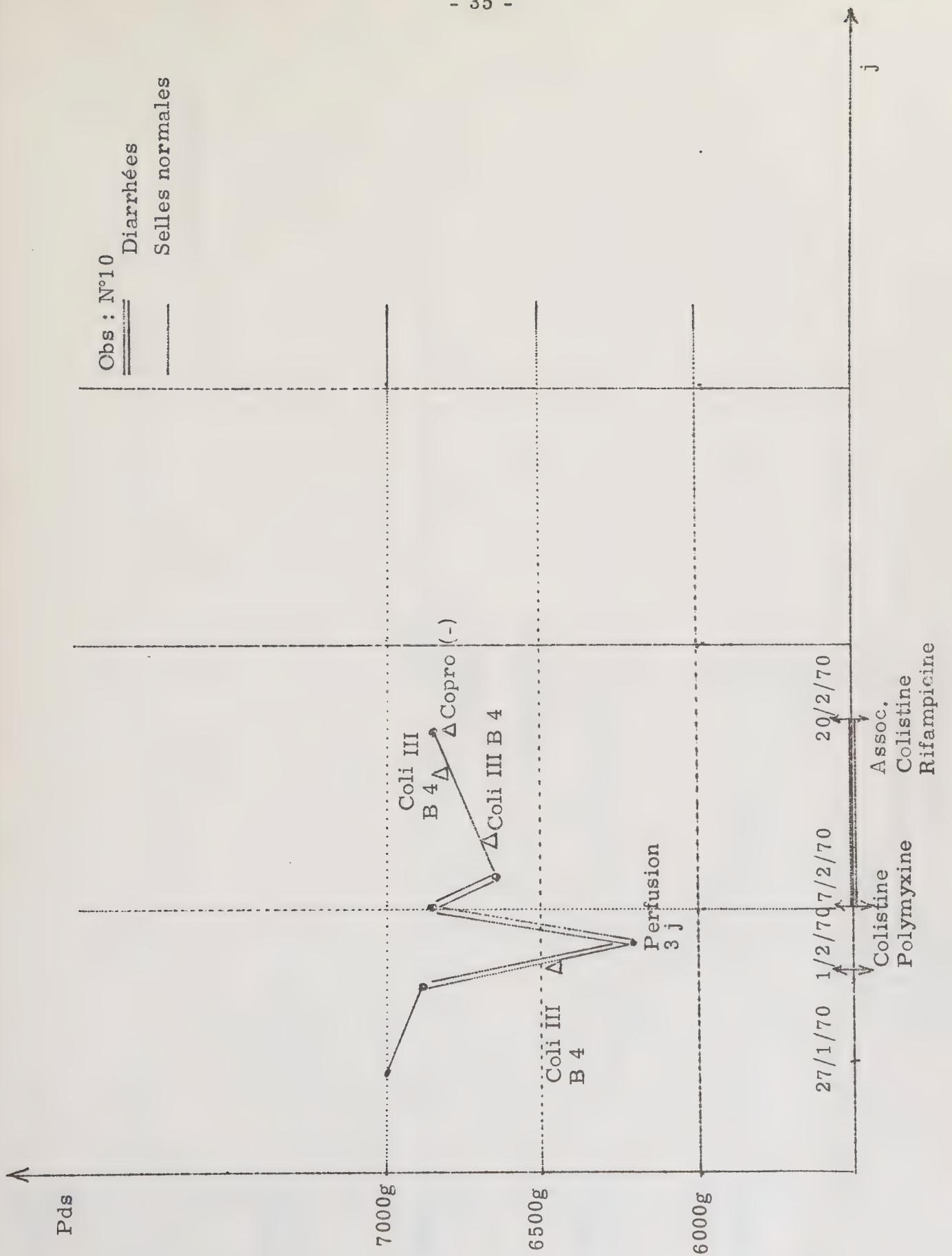


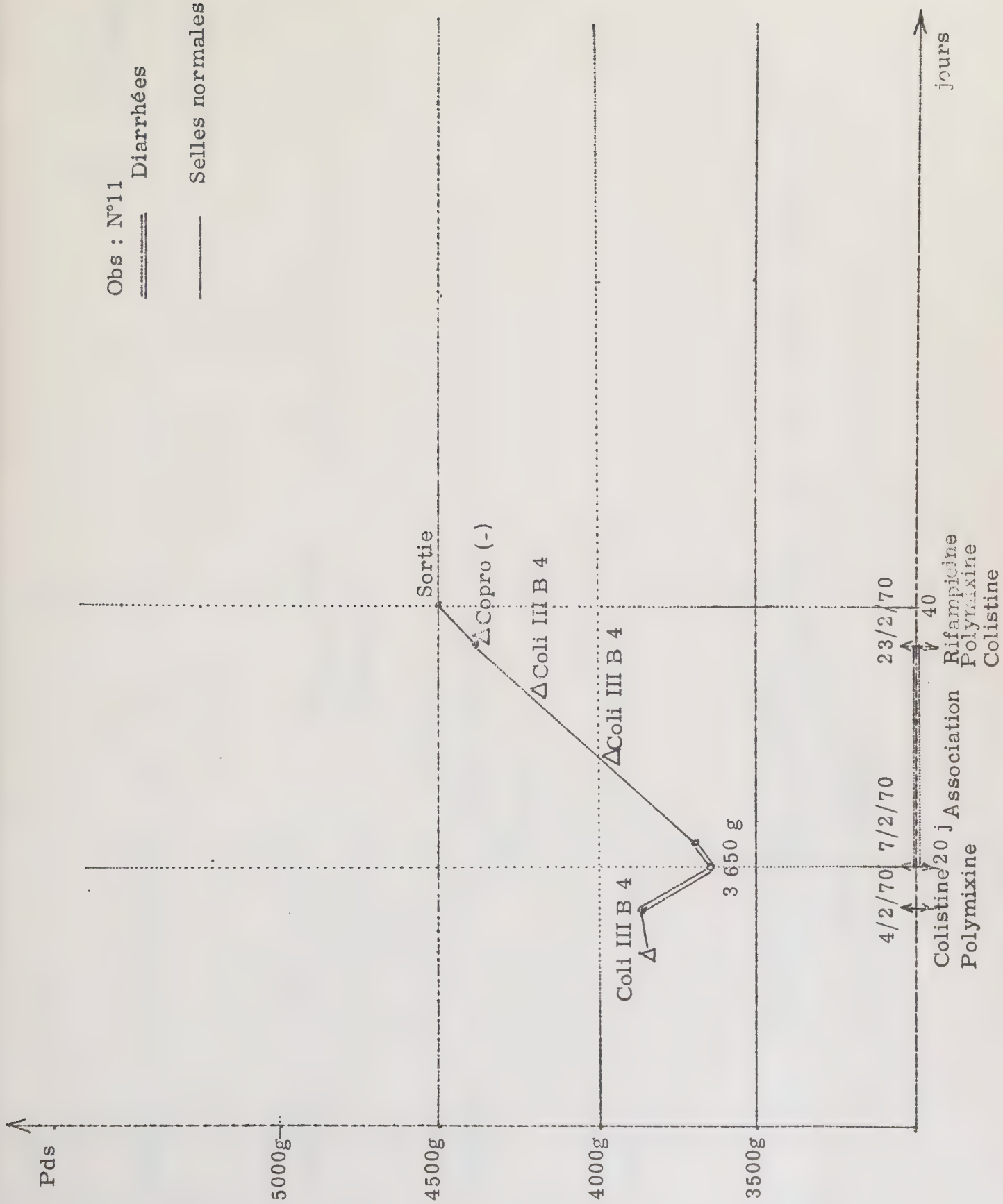


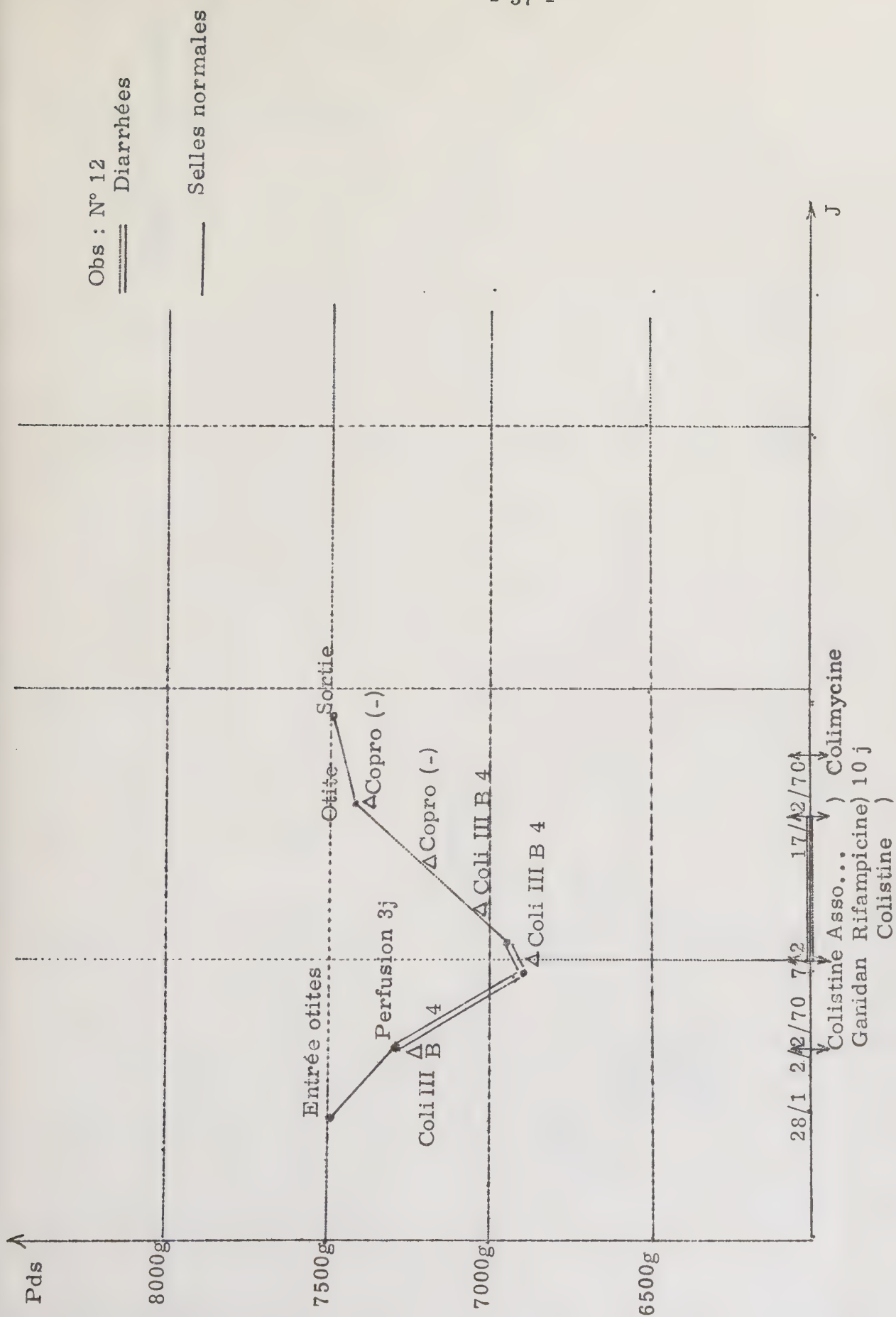






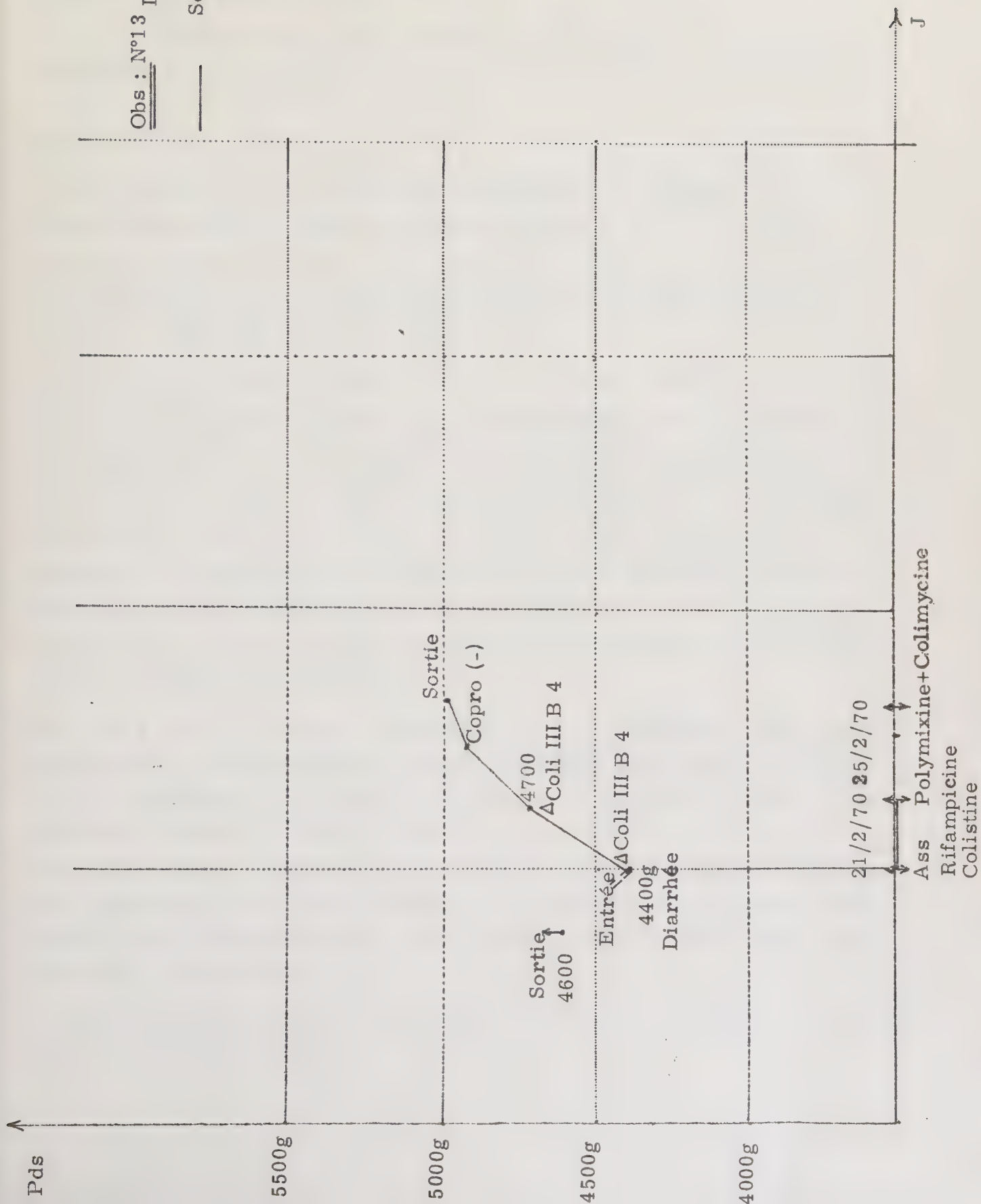






Obs : N°13 Diarrhées

— Selles normales



RESULTATS ET COMMENTAIRES

Parmi les 13 cas étudiés, on sera amené à considérer 2 groupes :

1er groupe :

7 nourrissons mis au traitement rifampicine + colimycine ou polymyxine après 10 jours ou plus d'évolution de la diarrhée.

Cette diarrhée à Coli 111 B4 avait été traitée antérieurement par colimycine per os (250 000 u/kg) et pour les enfants pesant plus de 5 kg : (250 000 u pour 2 kg).

A cet antibiotique, on avait adjoint un régime antidiarrhéique et une perfusion dans certains cas (observations 1-2-3-5-6-10-12). Chez les 2 prématurés de ce groupe (observations 1 et 2) parvenus à un état de cachexie profonde ; en raison de l'échec des régimes, perfusions veineuses, sang, plasma, électrolytes etc... antibiotiques per os, nous avons devant la gravité de la situation eu recours à l'association rifampicine 10 mg/kg, colimyxine per os 250 000 u/kg ou polymyxine 25 mg par jour.

Nous avons administré cette association pendant des durées allant de 7 à 18 jours selon les cas.

En 24 h à 48 h, la simple adjonction de la rifampicine, sans autre modification thérapeutique, permet d'obtenir des selles normales et donc rapidement le retour à un régime alimentaire normal et la reprise de poids également rapide.

Si l'association rifampicine-colimycine a permis d'obtenir un effet rapide sur l'état des selles, les coprocultures se sont négativées après plusieurs jours de traitement voire même après l'arrêt de la rifampicine.

Signalons que trois nourrissons (Observations 3-5-12) ont fait une ou plusieurs otites.

2ème groupe :

6 nourrissons (observations 4-7-8-9-11 et 13).

Il s'agit d'enfants qui ont été mis au traitement quasiment d'emblée, après 2 ou 3 jours de diarrhée à coli 111 B4, en raison du contexte épidémique.

L'administration de rifampicine-colimycine ou polymyxine aux mêmes doses a permis d'obtenir des selles normales après 24 à 36 heures de traitement.

Fait important, ces diarrhées n'ont jamais été graves. Cette fois encore, les coprocultures ne se sont négativées qu'après 10 à 15 jours à dater du début de traitement (seule la colimycine a été poursuivie après arrêt de la rifampicine).

La durée du traitement associant rifampicine-colimycine a donc été ici beaucoup plus courte. Elle a varié de 4 à 9 jours selon les cas; dans un cas seulement (observation 11), le traitement a été plus prolongé (16 jours).

TOLERANCE

Dans tous les cas, la tolérance a été excellente tant sur le plan digestif que biologique.

Il faut signaler en particulier 2 prématurés qui ont bien supporté le traitement malgré un ictère physiologique intense.

La tolérance a été également très bonne dans un cas ayant fait un hématome sous capsulaire du foie avant la mise en route du traitement.

CONCLUSIONS

Nous avons été amenés à traiter une épidémie de diarrhée à colibacilles 111 B4 particulièrement sévère, résistant aux thérapeutiques classiques. En effet, plus de 30 nourrissons ont été touchés, certains étaient même dans un état extrêmement alarmant avant que nous n'ayons entrepris le traitement rifampicine-colimycine ou rifampicine-polymyxine B. Cette nouvelle thérapeutique nous a permis d'obtenir des résultats très encourageants. Les conclusions que nous pouvons tirer sur le plan uniquement clinique sont les suivantes :

1) Amélioration très rapide du transit digestif avec apparition de selles normales en 3 jours au maximum et bonne tolérance à la reprise du régime lacté.

2) Persistance des coprocultures positives dans l'immédiat mais négativation entre 15 à 20 jours en moyenne à l'inverse de ce que l'on pouvait voir avec l'antibiothérapie classique dans un certain nombre de cas où les coprocultures restent très longtemps positives malgré l'absence de diarrhée.

3) Il nous semble que si le traitement est commencé précocement par rapport au début de la diarrhée à colibacilles pathogènes, plus rapide est l'amélioration clinique. Les doses de rifampicine utilisées ont été de 10 mg/kg/jour réparties en 2 prises.

4) Afin d'éviter l'apparition de résistances, nous tendons à associer systématiquement un antibiotique synergique à la rifampicine (colimycine ou polymyxine B).

5) Ce traitement à base de rifampicine nous semble devoir rester une thérapeutique d'exception et à utiliser dans les cas où le pronostic vital est en jeu.

Face à des infections gravissimes à colibacilles pathogènes résistants aux autres antibiotiques, l'association rifampicine-colimycine ou polymyxine nous a permis dans le Service de juguler totalement cette épidémie sans déplorer aucun décès.

Vu le Président de Thèse
Julien MARIE

Vu le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ACOCELLA C., NICOLIS F.B., LAMARINA A. :

A study on the kinetics of rifampicin in man
Vth International Congress of Chemotherapy WIEN,
26/6-1/7 1967, vol. 5, suppl. 1 p 87.

ARIOLI V., PALLANZA R., FURESZ S, CARNITI G. :

Rifampicin : a new rifamycin I.
Bacteriological studies.
ARZNEIMITTEL - FORSCH - 1967, 17, 523.

BAILLET J., PARIENTE R. VERGOZ D.

La Rifampicine, antituberculeux majeur - Concours Médical, 1969, 91,
3735.

BASTIN R., PECHERE J.C., TANCREDE C, SICARD D, HARPEY J.P.

Premiers résultats du traitement par la rifampicine de quelques états
septicémiques dont 4 avec endocardite.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1968, 119, 527.

BAUDENS J.C., CHABBERT Y.A.

Rifampicine : bactéricidie et bactériopause
Path. Biol., 1969, 17, 391.

BOUANCHAUD DH, ACAR J.F.

Résistance à la rifampicine. Observations "in vitro" et "in vivo".
Path. Biol., 1969, 17, 763-767

BROUET G., MODAI J. VERGEZ P.

Essais cliniques de la rifampicine en monothérapie. Etude des taux
sériques. Rev. Tuberc. Pneum. 1969, 33, 27.

CAREDDU P., ROSASCHINO F., APPOLLONIO T.

Prophylaxie des infections chez les nouveaux-nés avec un nouvel antibiotique du groupe des rifamycines.

Communication au XXIIe Congrès des Pédiatres de Langue Française. Paris 4, 5 et 6 juillet 1967.

DANIEL T. M.

Rifampicin : A major new chemotherapeutic agent for the treatment of tuberculosis New England J. Med. 1969, 280, 615.

DEL PRINCIPE A., CAIONE C., ZAMPARELLI F.

Prime osservazioni sull'impiego clinico della rifampicina nella terapia della tubercolosi dell'infanzia.

Tavola Rotonda, Roma 13 juin 1968 - Riv. Tuberc. 1968, 16, 3, 296.303

FILOCAMO G.

Azione della rifampicina sulla batteriuria nelle infezioni delle vie urinarie, e in corso di enterite.

Tavola Rotonda sulla rifampicina - 30 Gennaio 1969. Atti Accad. Lanciaiana (Roma) 1969, 13, suppl. 1.63.68.

FURESZ S., SCOTTI R., PALLANZA R., MAPELLI E.

Rifampicin : a new rifamycin

III . Absorption, distribution and elimination in man.

ARZNEIMITTEL - FORSCH. 1967. 17. 534.

GABRIELE C., TALLARINO M.

La rifampicina nella cura delle gastroenteriti acute batteriche della prima infanzia Tavola Rotonda sulla Rifampicina Contributi Clinici di Ospedali della Campania.

Naples 16 mars 1969 - Symposium Scientifique Lepetit - Editions "IL CARDARELLI" pp 107-113.

CRUMBACH F., RIST N.

Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine, dérivé de la rifamycine SV Rev. Tuberc. 1967, 31, 749.

HARTMANN G., HONIKEL K., KNUSEL F., NUESCH J.

The specific inhibition of the DNA directed RNA synthesis by rifamycin. Biochim. Biophys. Acta - 1967, 145, 843.

HOEPRICH P. D., MARTIN CH

Effect of rifampin tetracyclin and polymyxin B on phagocytosis CLIN. RES. - 1969, 17, 156.

JENSEN K.

Combination therapy of infections caused by methicillin resistant staphylococci with rifampicin plus fusidic acid or novobiocin.
Vth Internat. Congr. of Chemotherapy - Vienne 26/6/ - 1/1967.
Proceedings : 1 vol, Vienne, 1967 p. 733, Spitzzy and Haschek (edit.)

KOFMAN I. et coll.

Nuevo tratamiento de la estafilococcias cutaneas.
XII Congr. Int. di Pediatr. Messico 1968 - 3 - 720 - 1

LATERZA G.

La rifampicina in pediatria
Simposi Scientifici Lepetit - Tavolo Rotonda sulla rifampicina Bari,
26 mars 1969 Puglia chir. 1969, 12 2/3 42-58

MEDINIA MORALES F.

La rifampicina en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas del nino Medicina (Mex). 1969, 49, 1962. 341. 344.

PECHERE J. CL. TANCREDE C.

Evolution des concentrations sériques et urinaires de la rifampicine au cours des traitements.
Path. Biol 1969, 17, 155.

PORVEN C. CANETTI G.

Le taux de rifampicine dans le sérum de l'homme
Rev. Tuberc. Pneum. - 1968, 32, 707

ROMOLI F., BERDONDINI F.

La rifampicina nella pratica pediatrica
Gazz. intern. med. Chir. 1968, 73.22 . 2009-17

ROSASCHINO F.

Esperienze sull'impiego di una nuova rifamicina, la rifampicina.
Aggiorn. pedia. 1968, 19, 107, 122.

SCAPATICCI R.

Esperienze cliniche con rifampicina in pediatria
Tavola Rotonda sulla rifampicina 30 gennaio 1969
Atti Accad. Lancisiana (Roma) - 1969, 13, suppl. 1. 75-77

IV

VALENTE C., LUVARA A.

Sperimentazione clinica della rifampicina in campo pediatrico.
Attività terapeutica e tollerabilità
Clin. pediat. 1968, 50, 4-10.

VILLALONGA, BUABSE E.

Valoracion clinica de la rifampicina en pediatria
Sem. Med. (B. Aires). 1969, 134, 1314 1320

WEHRLI W. et coll.

Action of rifamycins on RNA polymerase
Biochim. Biophys. Acta 1968, 157, 215

WEHRLI W. et coll.

Action of rifamycin on RNA polymerase from sensitive and resistant
bacteria
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1968, 32, 284.

